



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 36 150 A 1

⑯ Int. Cl. 6:

C 07 D 401/12

C 07 D 209/04

C 07 D 401/14

A 61 K 31/44

A 61 K 31/495

// (C07D 401/12,

209:20) (C07D

401/14,209:20,

241:04)

⑯ Anmelder:
ASTA MEDICA AG, 01277 Dresden, DE

⑯ Erfinder:
LeBaut, Guillaume, Prof., Saint Sebastian, FR;
Menciu, Cécilia, Nantes, FR; Kutscher, Bernhard,
Dr., 63477 Maintal, DE; Emig, Peter, Dr., 63486
Bruchköbel, DE; Szelenyi, Stefan, Prof. Dr., 90571
Schwaig, DE; Brune, Kay, Prof. Dr., 91080
Marloffstein, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

US 31 35 794
EP 06 75 110 A1

GLAMKOWSKI,Edward J., REITANO,Philip A.:
Synthesis of 3-(4-Acylaminopiperazin-1-ylalkyl)
indoles as Potential Antihypertensive Agents. In:
Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.20, No.11,
S.1485-1489;

ARCHIBALD,John L., FREED,Meier E.: 1,4-Bis
(2-indol-3-ylethyl)piperazines. In: Journal Of
Medicinal Chemistry, 1974, Vol.17, No.7, S.745-747;
DOMSCHKE,Günter, FÜRST,Hans: Notiz zur
Darstellung einiger [1-Benzyl-2-methyl-5-
methoxyindolyl-(3)]-glyoxylsäureamide. In: Chem.
Ber. 94, 1961, S.2353-2355;
LIPP,Maria, u.a.: Notiz über einige Derivate der
[5-Benzyl-2-methyl-5-methoxyindolyl-(3)]-glyoxylsäure. In: Chem.
Ber. 91, 1958, S.242,243;
Chemical Abstracts: Vol.65,1966,Ref. 3871c;
Vol.60,1964,Ref. 9293g;
Vol.67,1967,Ref.53968m;

⑯ N-substituierte Indol-3-glyoxylamide mit antiasthmatischer, antiallergischer und
immunsuppressiver/immunmodulierender Wirkung

⑯ Die Erfindung betrifft neue N-substituierte Indol-3-glyoxylamide, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung. Die Verbindungen weisen antiasthmatische, antiallergische und immunsuppressive/immunmodulierende Wirkungen auf.

DE 196 36 150 A 1

DE 196 36 150 A 1

Beschreibung

Indol-3-glyoxylamide finden als pharmakodynamisch aktive Verbindungen und als Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie eine vielfältige Verwendung.

5 In der Patentanmeldung NL 6502481 werden Verbindungen beschrieben, die über ein antiinflammatorisches und antipyretisches Wirkprofil und analgetische Aktivität verfügen.

In der britischen Anmeldung GB-PS 1 028 812 finden Derivate der Indol-3-glyoxylsäure und deren Amide Erwähnung als analgetisch, antikonsulsiv und β -adrenergisch wirksame Verbindungen.

10 G. Domschke et al. (Ber. 94 2353 (1961)) beschreiben 3-Indolyl-glyoxylamide, die pharmakologisch nicht charakterisiert sind.

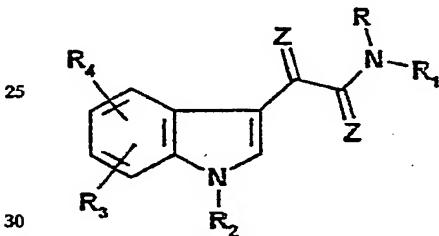
E. Walton et al. berichten in J.Med.Chem. 11, 1252 (1968) über Indol-3-glyoxylsäure-Derivate, die inhibitorisch auf die Glycerophosphat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase wirken.

15 In der Europäischen Patentschrift EP 0 675 110 A1 werden 1H-Indol-3-glyoxylsäureamide beschrieben, die als sPLA2-Inhibitoren profiliert werden und bei Behandlung des septischen Schocks, bei Pankreatitis, bei der Behandlung allergischer Rhinitis und rheumatischer Arthritis zur Anwendung kommen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, neue Verbindungen aus der Indol-3-glyoxylsäure-Reihe zur Verfügung zu stellen, die antiasthmatische und immunmodulierende Wirkung besitzen.

Ferner werden die chemischen Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie galenische Verfahren zur Überführung der neuen Verbindungen in Arzneimittel und deren Zubereitungsformen beschrieben.

20 Der Gegenstand der Erfindung umfaßt Verbindungen der allgemeinen Formel I,

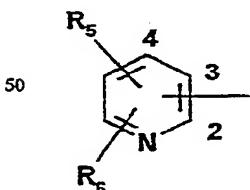


Formel I

35 wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z folgende Bedeutung haben:

R = Wasserstoff, (C₁—C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann. Dieser Phenylring kann seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁—C₆)-Alkyl, (C₃—C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁—C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C₁—C₆)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein.

40 R₁ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁—C₆)-Alkyl, (C₁—C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁—C₆)-Alkylamino, (C₁—C₆)-Alkoxy carbonylamino und mit der Carboxylgruppe bzw. der mit C₁—C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel II



Formel II

55 bedeuten, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff-Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R₅ und R₆ substituiert sein kann. Die Reste R₅ und R₆ können gleich oder verschieden sein und die

50 Bedeutung (C₁—C₆)-Alkyl, sowie die Bedeutung (C₃—C₇)-Cycloalkyl, (C₁—C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1—4 C-Atome verfügen kann.

55 R₁ kann ferner ein 2- bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus oder ein Pyridylmethyl-Rest, worin CH₂ in der 2-, 3-, 4-Stellung stehen kann, sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C₁—C₆)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁—C₆)-Alkylamino-Rest substituierte 2-, 3- und 4-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethyl- und Chinolylmethyl-Restes mit (C₁—C₆)-Alkyl, (C₁—C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁—C₆)-Alkoxy carbonylamino substituiert sein können.

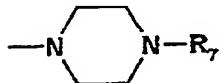
R₁ kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer

natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z. B. den α -Glycyl-, den α -Sarkosyl-, den α -Alanyl-, den α -Leucyl-, den α -iso-Leucyl-, den α -Seryl-, den α -Phenylalanyl-, den α -Histidyl-, den α -Protyl-, den α -Arginyl-, den α -Lysyl-, den α -Asparagyl- und den α -Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R_1 beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C_1 – C_6 -Alkanolen, z. B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert-Butylester vor. Weiterhin kann R_1 die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten. R und R_1 können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel III oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R_1 eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem

5

10

15



Formel III

R_7 einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit $(C_1$ – $C_6)$ -Alkyl, $(C_1$ – $C_6)$ -Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion, mit $(C_1$ – $C_6)$ -Alkylamino, der Benzhydrylgruppe und der Bis-p-fluorbenzylhydrylgruppe substituiert sein kann.

20

R_2 kann Wasserstoff und die $(C_1$ – $C_6)$ -Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, $(C_1$ – $C_6)$ -Alkyl, $(C_3$ – $C_7)$ -Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C_1 – C_6 -Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann. Die für R_2 geltende $(C_1$ – $C_6)$ -Alkyl-Gruppe kann ferner durch die 2-Chinolylgruppe und das 2-, 3- und 4-Pyridylgerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, $(C_1$ – $C_6)$ -Alkylgruppen oder $(C_1$ – $C_6)$ -Alkoxygruppen substituiert sein können. R_2 steht ferner für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrundeliegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, $(C_1$ – $C_6)$ -Alkyl, $(C_3$ – $C_7)$ -Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C_1 – C_6 -Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann.

25

R_3 und R_4 können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, Hydroxy, $(C_1$ – $C_6)$ -Alkyl, $(C_3$ – $C_7)$ -Cycloalkyl, $(C_1$ – $C_6)$ -Alkanoyl, $(C_1$ – $C_6)$ -Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten. Weiterhin können R_3 und R_4 die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die $(C_1$ – $C_6)$ -mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, und die $(C_1$ – $C_3)$ -Alkoxy carbonylamino-Funktion oder $(C_1$ – $C_3)$ -Alkoxy carbonylamino- $(C_1$ – $C_3)$ -alkyl-Funktion bedeuten.

30

35

40

45

50

55

60

65

66

Z steht für O und S

Unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe sind für die Reste R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 regelmäßig sowohl "geradkettige" als auch "verzweigte" Alkylgruppen zu verstehen, wobei "geradkettige Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und "verzweigte Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert-Butyl bezeichnen. Unter "Cycloalkyl" sind Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

Die Bezeichnung "Halogen" steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die Bezeichnung "Alkoxygruppe" stellt Reste wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isoproxy, Isobutoxy oder Pentoxy dar.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können auch als Säureadditionssalze vorliegen, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure und Bernsteinsäure.

Sowohl die Verbindungen der Formel I als auch deren Salze sind biologisch aktiv. Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder als Salze mit einer physiologisch verträglichen Säure verabreicht werden.

50

55

Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ vorgenommen werden.

Weiterhin betrifft die Erfahrung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I oder deren Salz mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.

Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen beziehungsweise Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gute antiasthmatische, antiallergische und immunsuppressive/immunmodulierende Wirkung, beispielsweise bei Transplantationen und Krankheiten wie Psoriasis, rheumatischen Erkrankungen und chronischer Polyarthritis, in den folgenden pharmakologischen Modellen:

Hemmung der "late phase"-Eosinophilie in der BAL 24 Stunden nach Allergen-Challenge an Meerschweinchen

Männliche Meerschweinchen (200–250 g, Dunkin Hartley Shoe) wurden subcutan mit Ovalbumin (10 μ g Ovalbumin + 1 mg Al(OH)₃) aktiv sensibilisiert und 2 Wochen später geboostert. Eine Woche nach dem Boostern mit Ovalbumin wurden die Tiere einer inhalativen Challenge mit Ovalbumin (0,5%ige Lösung) für

20–30 Sekunden ausgesetzt. 24 Stunden später wurden die Tiere mittels einer Überdosis Urethan getötet, entblutet und mit 2×5 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung eine bronchoalveolare Lavage (BAL) durchgeführt.

Die Lavageflüssigkeit wurde gesammelt und 10 Minuten bei 400 g zentrifugiert, das Pellet in 1 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung suspendiert. Die Eosinophilen wurden nach Färbung mittels Becton Dickinson Testkit Nr. 5877 mikroskopisch in einer Neubauerkammer gezählt. Dieser Testkit enthält Phloxin B als selektiven Farbstoff für Eosinophile. Dabei wurde für jedes Tier die Eosinophilen in der BAL gezählt und als Eosinophilie (Millionen/Tier) ausgedrückt. Für jede Gruppe wurden Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie für die mit Testsubstanz behandelte Gruppe wurde nach folgender Formel berechnet:

$$(A - B) - (B - C)/(A - C) \times 100 = \% \text{ Hemmung}$$

dabei entsprechen A-Eosinophilen der unbehandelten Challenge-Gruppe, B-Eosinophilen der behandelten Gruppe und C-Eosinophilen der ungechallengten Kontrollgruppe.

Die Tiere wurden zur Vermeidung von Exitus 2 Stunden vor Allergen-Challenge mit einem Histamin H₁-Antagonisten (Azelastin; 0,01 mg/kg p.o.) behandelt. Die Applikation der Testsubstanzen oder des Vehikels erfolgte 4 Stunden nach Allergen-Challenge. Die prozentuale Hemmung der Eosinophilie in der BAL wurde an Gruppen von 6–10 Tieren errechnet.

Tabelle

Hemmung der "late phase"-Eosinophilie 24 h nach Allergen-Challenge an Meerschweinchen

Substanz	Dosis [mg/kg]	Applikation	n	% Hemmung
Cyclosporin A	5	i.p. + 4h	17	50,0
	10	i.p. + 4h	11	47,0
	30	p.o. + 4h	10	68,8
gemäß Bsp. 1	5	i.p. + 4h	10	27,8
	10	i.p. + 4h	10	55,4
	30	p.o. + 4h	9	56,1

Assays zur Bestimmung der Peptidylprolylisomerase (PPIase)-Aktivität und Hemmung

Die PPIase-Aktivität der Cyclophiline wurde enzymatisch nach Fischer et al. (1984) gemessen. Nach Isomerisierung des Substrates durch die Peptidylprolylisomerase, ist dieses für Chymotrypsin zugänglich, das das Chromophor p-Nitroaniline spaltet. Für die Bestimmung der Hemmung der PPIase-Aktivität durch Substanz wurde rekombinantes humanes Cyp B verwendet. Die Interaktion von Cyp B mit einem potentiellen Inhibitor wurde wie folgt durchgeführt:

Eine bestimmte Konzentration gereinigten Cyp B wurde mit 1 μ M Substanz für 15 min inkubiert. Die PPIase-Reaktion wurde durch Zugabe der Substratlösung zum Reaktionsgemisch gestartet, das HEPES-Puffer, Chymotrypsin und entweder Test- oder Kontrollproben enthält. Unter diesen Bedingungen wurde eine Kinetik erster Ordnung erhalten mit einer Konstanten $K_{\text{beobachtet}} = K_0 + K_{\text{enz}}$, wobei K_0 die Spontanisomerisierung und K_{enz} die Geschwindigkeit der Isomerisierung der PPIase-Aktivität ist. Die Extinktionswerte, die der Menge des gespaltenen Chromophors entsprechen, wurden mit einem Beckman DU 70 Spektralphotometer bei einer konstanten Reaktionstemperatur von 10°C gemessen.

Die beobachtete Restaktivität in Gegenwart verschiedener Substanzen wurde mit den nur mit Lösungsmittel behandelten Cyclophilinen verglichen. Die Ergebnisse wurden in % Restaktivität angegeben. Cyclosporin A (CsA) wurde als Referenzverbindung verwendet. Zusätzlich wurde die Hemmung der PPIase-Aktivität durch SDS-PAGE kontrolliert.

Kolorimetrisches Assay (auf dem MTT-Test basierend) für die nicht-radioaktive Quantifizierung der Zellproliferation und Überlebensfähigkeit

MTT wird für die quantitative Bestimmung der Zellproliferation und Aktivierung z. B. bei der Reaktion auf Wachstumsfaktoren und Cytokine wie IL-2 und IL-4 verwendet sowie für die Quantifizierung der antiproliferati-

ven oder toxischen Wirkungen.

Der Assay basiert auf der Spaltung von gelbem Tetrazoliumsalz MTT zu purpurroten Formazankristallen durch metabolisch aktive Zellen.

Die Zellen, in einer 96 Loch-Gewebekulturplatte gezüchtet, werden mit gelber MTT-Lösung für ca. 4 h inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit bilden sich purpurrote Formazansalzkristalle. Diese Salzkristalle sind in wässrigen Lösungen unlöslich, können aber durch Zugabe von Lösungsvermittler und durch Inkubation der Platten über Nacht gelöst werden.

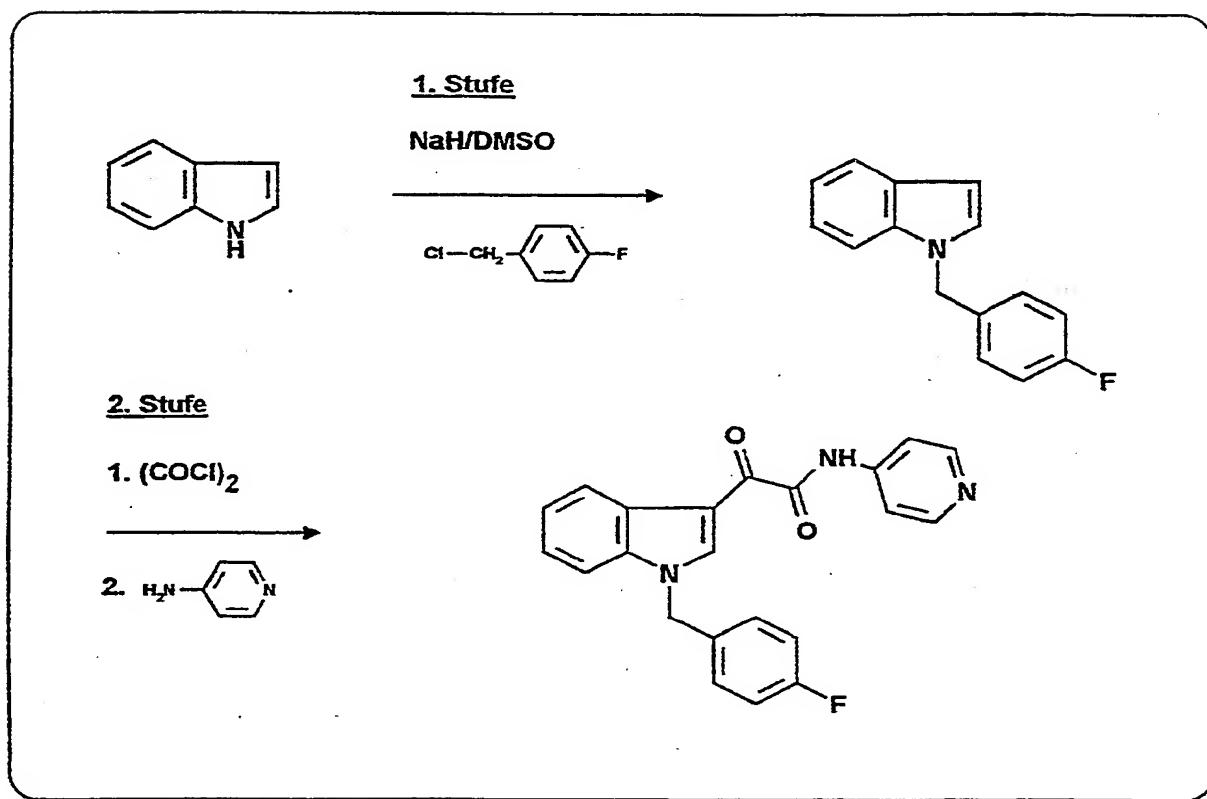
Das gelöste Formazanprodukt wird spektrophotometrisch unter Verwendung eines ELISA-Readers quantifiziert. Ein Anstieg der Zahl lebender Zellen resultiert in einem Anstieg der gesamtmetabolischen Aktivität in der Probe. Dieser Anstieg korreliert direkt mit der Menge der gebildeten purpurroten Formazankristalle, die durch die Absorption gemessen werden.

Substanz	Hemmung der PPIase-Aktivität [%]	Hemmung der CD3-induz. IL-2-Produktion [%]			Hemmung der Lymphoproliferation [%]		
Konz. [µM]		0,1	1	10	0,1	1	10
gemäß Bsp. 1	80 - 100	34	72	95	18	39	61
Cyclosporin A	80 - 100	56	82	94	8	7	11

Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 sowie in allgemeinen Vorschriften beschrieben. Alle Verbindungen lassen sich wie beschrieben oder analog herstellen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind gemäß des folgenden Schemas 1 erhältlich, dargestellt am Aufbau der Verbindung Beispiel 1:

Schema 1



Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Schema 1

1. Stufe

Das Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 oder im Phenylgerüst einfach oder mehrfach substituiert sein kann, wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man beispielsweise das gewünschte Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteroaralkylhalogenid gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z. B. Kupfer, zu und lässt einige Zeit, beispielsweise 30 Minuten bis 12 Stunden, nachreagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs von $0^\circ C$ bis $120^\circ C$, vorzugsweise zwischen $30^\circ C$ bis $80^\circ C$, besonders zwischen $50^\circ C$ und $65^\circ C$. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung in Wasser gegeben, die Lösung z. B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether oder Tetrahydrofuran extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben oder reinigt den ölichen Rückstand durch Umkristallisation, Destillation oder durch Säulen- bzw. Flash-Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether im Verhältnis 8 : 2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol im Verhältnis 9 : 1 (Vol/Vol).

2. Stufe

Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene N-substituierte Indol wird unter Stickstoffatmosphäre in einem aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylool, Methylenchlorid oder Chloroform gelöst und zu einer unter Stickstoff-Atmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60-prozentigen überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z. B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylool, Methylenchlorid oder Chloroform gegeben, wobei die Temperatur zwischen $-5^\circ C$ und $20^\circ C$ gehalten wird. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung bei einer Temperatur zwischen $10^\circ C$ und $130^\circ C$, vorzugsweise zwischen $20^\circ C$ und $80^\circ C$, besonders zwischen $30^\circ C$ und $50^\circ C$ für einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu 5 Stunden und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des auf diese Weise gebildeten "Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids" wird in einem aprotischen Lö-

sungsmittel wie z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst, auf eine Temperatur zwischen 10°C und -15°C, vorzugsweise zwischen -5°C und 0°C, gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt.

Als Verdünnungsmittel kommen die oben zur Auflösung des Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes, primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20-80°C besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-3 stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid des Säurefängers filtriert, das Filtrat i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert oder durch Säulenchromatographie über Kieselgel oder Aluminiumoxid gereinigt. Als Laufmittel findet z. B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (95:5, Vol/Vol) Verwendung.

Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheseschema 1 zugrundeliegt, wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die unter Angabe der jeweiligen chemischen Bezeichnung aus der nachfolgenden Übersicht hervorgehen. In der sich anschließenden Tabelle 1 sind aus der allgemeinen Formel 1 und den Substituenten R₁-R₄ und Z die Strukturen dieser Verbindungen und ihre Schmelzpunkte zu ersehen:

Beispiel 1

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

1. Stufe

1-(4-Fluorbenzyl)-indol

In eine Mischung von 2,64 g Natriumhydrid (0,11 Mol, Mineralölsuspension) in 100 ml Dimethylsulfoxid wird eine Lösung von 11,72 g (0,1 Mol) Indol in 50 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Man erhitzt 1,5 Stunden auf 60°C, lässt danach abkühlen und tropft 15,9 g (0,11 Mol) 4-Fluorbenzylchlorid zu. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt, über Nacht stehengelassen und sodann unter Rühren in 400 ml Wasser gegossen. Man extrahiert mehrmals mit insgesamt 150 ml Methylenechlorid, trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat i.Vak. ein. Der Rückstand wird i. Hochvakuum destilliert: 21,0 g (96% d.Th.)
Sdp. (0,5 mm): 140°C

2. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

Zu einer Lösung von 2,25 ml Oxalylchlorid in 25 ml Ether wird bei 0°C und unter N₂ tropfenweise eine Lösung von 4,75 g (21,1 mMol) 1-(4-Fluorbenzyl)-indol in 25 ml Ether gegeben. Man erhitzt 2 Stunden zum Rückfluß und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Sodann wurden zum Rückstand 50 ml Tetrahydrofuran zugefügt, die Lösung auf -5°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 4,66 g (49,5 mMol) 4-Aminopyridin in 200 ml THF versetzt. Man erhitzt 3 Stunden zum Rückfluß und lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das 4-Aminopyridin Hydrochlorid wird abgesaugt, der Niederschlag mit THF gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 7,09 g (90% d.Th.)

Schmelzpunkt 225-226°C

Elementaranalyse:

ber. C 70,77; H 4,32; N 11,25;

gef. C 71,09; H 4,36; N 11,26.

Beispiel 2 N-(Pyridin-4-yl)-(1-methyl-indol-3-yl)glyoxylamid

Beispiel 3 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 4 N-(Pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

Beispiel 5 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 6 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 7 N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 8 N-(2-Chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 9 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

Beispiel 10 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 11 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 12 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 13 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 14 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 15 N-(Pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 16 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 17 (4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 18 N-(Pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoxylamid

Beispiel 19 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 20 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

5 Beispiel 21 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentyloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 22 4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 23 N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 24 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

10 Beispiel 25 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 26 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-methyl-indol-3-yl]-glyoxylamid

15

20

25

30

35

40

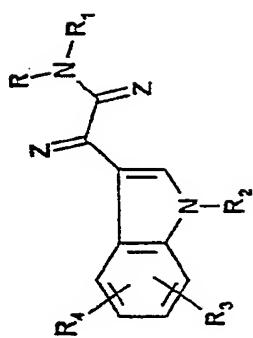
45

50

55

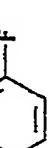
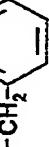
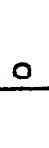
60

65

Tabelle 1
Neue Indolglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

Formel I

Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 1	H	pyridin-2-yl	—CH ₂ —	—F	H	0	225-6°C
Bsp. 2	H	pyridin-2-yl		CH ₃	H	0	178°C
Bsp. 3	H	pyridin-2-yl	—CH ₂ —	—F	H	0	173°C
Bsp. 4	H	pyridin-2-yl	—CH ₂ —	—H	H	0	140°C
Bsp. 5	H	pyridin-2-yl	—CH ₂ —	—Cl	H	0	185°C

Bspiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 6	H			—CH ₂ —F	H	H	0 109°C
Bsp. 7	H			—CH ₂ —F	H	H	0 >250°C
Bsp. 8	H			—CH ₂ —F	H	H	0 149°C
Bsp. 9	H				H	H	0 178-180°C
Bsp. 10	H				H	H	0 179°C
Bsp. 11	H				H	H	0 132°C

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

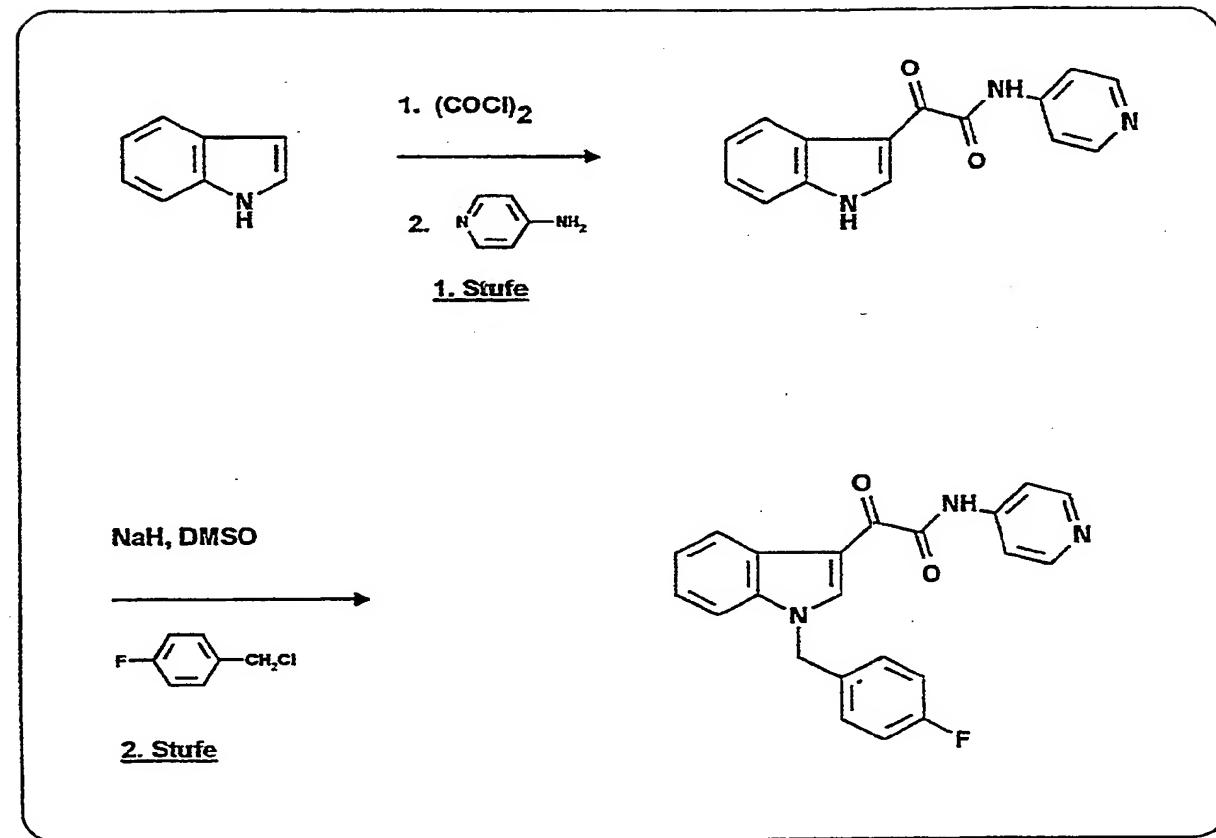
Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 12	H			H	H	0	144°C
Bsp. 13	H			H	H	0	234°C
Bsp. 14	H			H	H	0	184°C
Bsp. 15	H			H	H	0	141°C
Bsp. 16	H			H	H	0	202°C
R+R ₁	zusam.				H	0	115°C
Bsp. 18	H			H	H	0	112-3°C

Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 19	H				H	0	>250°C
Bsp. 20	H				H	0	183°C
Bsp. 21	H				H	0	Ölig
Bsp. 22	R+R ₁ zusam.				H	0	160-62°C
Bsp. 23					H	0	139-141°C
Bsp. 24					H	0	188°C
Bsp. 25					H	0	>250°C
Bsp. 26					H	0	176-176°C

Ausgangsstufen für die nach Syntheseschema 1 hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel 1, die aus Tabelle 1 hervorgehen

Für die Syntheseendstufen der Beispiele 1 bis 22 und 24 bis 26 sind alle Vorstufen käuflich. Weiterhin sind die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch nach dem Syntheseweg des Schemas 2 erhältlich, dargestellt am Aufbau der Verbindung Beispiel 27:

Schema 2



Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Schema 2

1. Stufe

45 Zu einer unter Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60% überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z. B. in Diethylether, Methyl-
50 tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch Dichlormethan, wird bei einer Temperatur zwischen -5°C und $+5^{\circ}\text{C}$ tropfenweise das in einem Lösungsmittel, wie z. B. oben für Oxalylchlorid angegeben, gelöste Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 bzw. im Phenylring substituiert sein kann, zugegeben. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung für 1 bis zu 5 Stunden auf eine Temperatur zwischen 10°C und 120°C , vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C , besonders zwischen 30°C und 60°C und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des (Indol-3-yl)glyoxylsäurechlorids wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst bzw. suspendiert, auf eine Temperatur zwischen -10°C und $+10^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise auf -5°C bis 0°C gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als Verdünnungsmittel kommen die zur Auflösung des "Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids" verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C , vorzugsweise bei 55 20 – 80°C , besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1–4-stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird filtriert, der Niederschlag mit Wasser digeriert, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man reinigt die gewünschte Verbindung durch Umlkristallisation in einem organischen Lösungsmittel oder 60 durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel findet z. B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (10 : 1, vol/vol) Verwendung.

2. Stufe

65 Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene "Indol-3-yl-glyoxylamid" wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie z. B. in Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylen-

chlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N_2 -Atmosphäre vorbereiten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie z. B. Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man das gewünschte Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteroaralkylhalogenid entweder unverdünnt oder in einem Verdünnungsmittel, das z. B. auch zur Lösung des "Indol-3-yl-glyoxylamids" verwendet wurde, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z. B. Kupfer, zu und läßt einige Zeit, z. B. 30 Minuten bis 12 Stunden, reagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs zwischen $0^\circ C$ und $120^\circ C$, vorzugsweise zwischen $30^\circ C$ und $80^\circ C$, besonders zwischen 50 und $70^\circ C$. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, die Lösung z. B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran bzw. n-Butanol extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben bzw. reinigt den ölichen Rückstand durch Destillation oder durch Säulen- bzw. Flashchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Methylenchlorid und Diethylether im Verhältnis 8 : 2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Methylenchlorid und Ethanol im Verhältnis 9 : 1 (V/V).

Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheseschema 2 zugrundeliegt wurden Verbindungen synthetisiert, die auch schon gemäß des Syntheseablaufs des Reaktionsschemas 1 dargestellt wurden und aus Tabelle 1 hervorgehen. Die diesbezüglichen Vorstufen dieser Verbindungen sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Beispiel 27

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

(Endstufe, mit Beispiel 1 identisch)

1. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Zu einer Lösung von 9 ml Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Ether wird tropfenweise bei $0^\circ C$ eine Lösung von 10 g (85.3 mMol) Indol in 100 ml Ether zugegeben. Man hält das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß. Sodann wird bei $-5^\circ C$ eine Suspension von 12 g (127.9 mMol) 4-Aminopyridin in 500 ml Tetrahydrofuran zugetropft, das Reaktionsgemisch unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Man filtrierte, behandelte den Niederschlag mit Wasser und reinigte die getrocknete Verbindung über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Methylenchlorid/Ethanol (10 : 1, v/v).

Ausbeute: 9,8 g (43,3% d.Th.)

Fp.: ab $250^\circ C$

2. Stufe

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid

Das nach der 1. Stufe erhaltene N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid wird gemäß der "Benzylierungsvorschrift" (Seite 11) mit 4-Fluorbenzylchlorid umgesetzt und die erhaltene Verbindung isoliert.

Ausbeute: 41% d.Th.

Schmp.: 224 – 225°C

Elementaranalyse:

Ber. C 70,77; H 4,32; N 11,25;

Gef. C 70,98; H 4,40; N 11,49.

Beispiel 28 N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid (Endstufe, mit Beispiel 7 identisch)

55

Beispiel 29 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid (Endstufe, mit Beispiel 6 identisch)

Beispiel 30 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid (Endstufe, mit Beispiel 3 identisch)

Nach dem vorliegenden Schema 2 wurden die folgenden Vorstufen (1. Stufe des Reaktionsschemas 2, Tabelle 2) erhalten.

Beispiel 31 N-(pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

60

Beispiel 32 N-(4-Nitrophenyl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

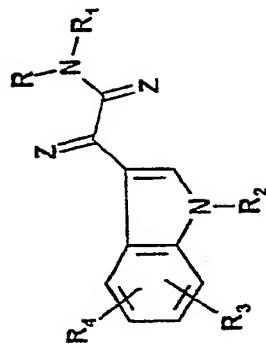
Beispiel 33 N-(4-Fluorphenyl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Beispiel 34 N-(pyridin-3-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Tabelle 2
Neue Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 2

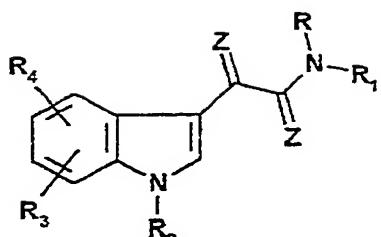


Formel I

Beispiel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Fp.
Bsp. 31	H	pyridine	H	H	H	O	>250°C
Bsp. 32	H	NO ₂	H	H	H	O	>250°C
Bsp. 33	H		F	H	H	O	233-5°C
Bsp. 34	H			H	H	O	235°C

Patentansprüche

1. N-substituierte Indol-3-glyoxylamide der Formel I



I

5

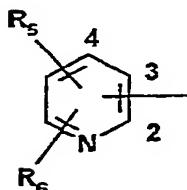
10

sowie deren Säureadditionssalze,

wobei die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z folgende Bedeutung haben:

R = Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann, wobei dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₃–C₇)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C₁–C₆-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C₁–C₆)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzyloxygruppe substituiert sein kann,

R₁ kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C₁–C₆)-Alkylamino, (C₁–C₆)-Alkoxy carbonylamino und mit der Carboxylgruppe bzw. der mit C₁–C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel II



II

25

30

bedeuten, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den Ringkohlenstoff-Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R₅ und R₆ substituiert sein kann, wobei die Reste R₅ und R₆ gleich oder verschieden sein können und die Bedeutung (C₁–C₆)-Alkyl, sowie die Bedeutung (C₃–C₇)-Cycloalkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxylalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1–4 C-Atome verfügen kann, R₁ kann ferner ein 2- bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus oder ein Pyridylmethyl-Rest, worin CH₂ in der 2-, 3-, 4-Stellung stehen kann, sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C₁–C₆)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C₁–C₆)-Alkylamino-Rest substituierte 2-, 3- und 4-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des Pyridylmethyl- und Chinolylmethyl-Restes mit (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C₁–C₆)-Alkoxy carbonylamino substituiert sein können,

R₁ kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff oder die Benzyloxygruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure sein, z. B. den α -Glycyl-, den α -Sarkosyl-, den α -Alanyl-, den α -Leucyl-, den α -iso-Leucyl-, den α -Seryl-, den α -Phenylalanyl-, den α -Histidyl-, den α -Proyl-, den α -Arginyl-, den α -Lysyl-, den α -Asparagyl- und den α -Glutamyl-Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt vorliegen oder geschützt sein können und als Schutzgruppe der Aminofunktion der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage kommen und im Fall des für R₁ beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C₁–C₆-Alkanolen, z. B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert-Butylester vorliegt, weiterhin kann R₁ die Allylamino-carbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten, R und R₁ können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel III oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R₁ eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



III

60

R₇ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion, mit (C₁–C₆)-Alkylamino, der Benzydrylgruppe und der Bis-p-fluorbenzylhydrylgruppe substituiert sein kann,

R₂ kann Wasserstoff und die (C₁–C₆)-Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert und das Phenyl seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₃–C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁–C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen

65

pen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann, ferner kann die für R₂ geltende (C₁–C₆)-Alkyl-Gruppe durch die 2-Chinolylgruppe und das 2-, 3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁–C₄)-Alkylgruppen oder (C₁–C₄)-Alkoxygruppen substituiert sein können, ferner steht R₂ auch für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrundeliegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₃–C₇)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen, mit C₁–C₆-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann,

R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, Hydroxy, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₃–C₇)-Cycloalkyl, (C₁–C₆)-Alkanoyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, Halogen und Benzyloxy, weiterhin die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁–C₄)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, die (C₁–C₃)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder (C₁–C₃)-Alkoxycarbonylamino-(C₁–C₃)-alkyl-Funktion bedeuten,

Z kann für O und S stehen, und wobei unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe für die Reste R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ regelmäßig sowohl "geradkettige" als auch "verzweigte" Alkylgruppen zu verstehen sind, wobei "geradkettige Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und "verzweigte Alkylgruppen" beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert-Butyl bezeichnen und unter "Cycloalkyl" Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen sind, außerdem die Bezeichnung "Halogen" für Fluor, Chlor, Brom oder Jod steht und die Bezeichnung "Alkoxygruppe" Reste wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isopropoxy, Isobutoxy oder Pentoxy darstellt.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-methyl-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-3-yl)-[1-benzylindol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-3-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Fluorophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(2-Chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-benzylindol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Fluorophenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(4-Fluorophenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-2-yl)-[1-benzyl-indol-3-yl]-glyoxylamid

4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentyloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-methyl-indol-3-yl]-glyoxylamid.

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 und 2 zur Herstellung eines Arzneimittels.

4. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 3 allein oder in Kombination untereinander zur Herstellung eines Arzneimittels mit antiasthmatischer, antiallergischer und immunsuppressiver/immunmodulierender Wirkung für Transplantation und Krankheiten wie beispielsweise Psoriasis, rheumatoide Erkrankungen und chronische Polyarthritis.

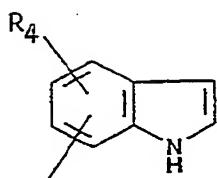
5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 2 neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.

6. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 und 2 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form bringt.

7. Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen beziehungsweise Ampullen, Suppositorien, Pflastern, inhalativ einsetzbaren Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.

8. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten Indol-3-glyoxylamiden der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 und 2, worin R, R₁, R₂, R₃, R₄ und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein Indolderivat der Formel IV



IV

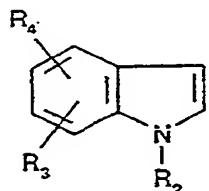
5

R3

10

worin R₃ und R₄ die genannte Bedeutung haben, in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel einer suspendierten Base zufügt, mit einer reaktiven Verbindung, die den Rest R₂ trägt und wobei R₂ die genannte Bedeutung hat, umsetzt, das 1-Indol-Derivat der Formel V

15



V

20

worin R₂, R₃ und R₄ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel mit einer reaktiven Verbindung der Formel VI

25

(C-Z-Hal)₂ VI

30

worin Z die Bedeutung Sauerstoff hat und Hal ein Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und danach mit einem primären oder sekundären Amin der Formel VII

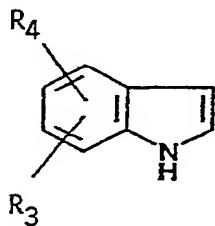
HNRR₁ VII

35

worin R und R₁ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder dipolar aprotischen Lösungsmittel umsetzt und die Zielverbindung der Formel I isoliert, oder

b) ein Indolderivat der Formel IV

40



IV

45

worin R₃ und R₄ die genannte Bedeutung haben, in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel mit einer reaktiven Verbindung der Formel VI

50

(C-Z-Hal)₂ VI

55

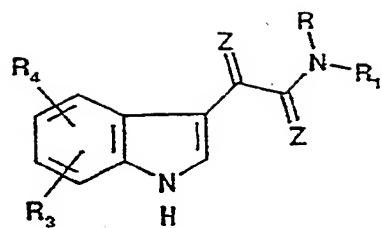
worin Z die Bedeutung Sauerstoff hat und Hal ein Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und danach in einem aprotischen oder dipolar aprotischen Lösungsmittel mit einem primären oder sekundären Amin der Formel VII

60

HNRR₁ VII

worin R und R₁ die genannte Bedeutung haben, umsetzt und danach das 3-Indolderivat der Formel VIII

65



10 worin R, R₁, R₂, R₄ und Z die genannte Bedeutung haben, in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel in Anwesenheit einer suspendierten Base mit einer reaktiven Verbindung, die den Rest R₂ trägt und wobei R₂ die genannte Bedeutung hat, umgesetzt und die Zielverbindung der Formel I isoliert.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65